



PCT/IT 99 /00063

09/646346

Mod. C.E. 1-4-7

IT99/63

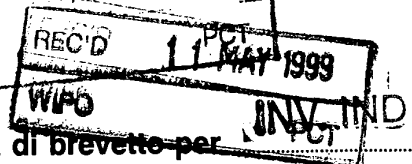
# MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI



REC'D 16 APR 1999

WIPO PCT



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per

N. RM. 98 A. 000172

## PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito*

Roma, li 10 MAR. 1999

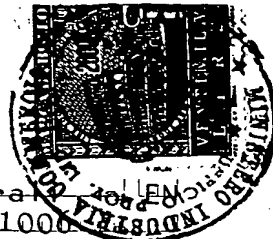
IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE

IL DIRETTORE

D.ssa Paola DI CINTIO  
*Paola Di Cintio*

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHE - ROMA  
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A



A. RICHIEDENTE (I)

- 1) Denominazione Istituto di Chimica e Tecnologia dei Prodotti Naturali codice 02118311000  
Residenza Palermo (Italia)  
2) Denominazione Yissum Research Development Company of the Hebrew Univer  
Residenza Jerusalem (Israele) IL codice

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome e nome de Benedetti Fabrizio ed altri cod. fiscale  
denominazione studio di appartenenza SOCIETA' ITALIANA BREVETTI S.p.A.  
via Piazza di Pietra n. 0039 città ROMA cap 00186 (prov) RM

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via n. città cap (prov)

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci)

gruppo/sottogruppo

"CATALIZZATORI PER L'OSSIDAZIONE SELETTIVA DI ALCOLI, PROCEDIMENTO PER PRODURLI E PROCEDIMENTO DI OSSIDAZIONE DI ALCOLI"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA N° PROTOCOLLO

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

- 1) PAGLIARO Mario 3) DEGANELLO Giulio  
2) AVNIR David 4) BLUM Jochanan

F. PRIORITÀ nessuna

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato  
S/R

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

- 1) 2)

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI



DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

- Doc. 1) 1 PROV n. pag. 35 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) .....  
Doc. 2) 0 PROV n. tav. 00 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) .....  
Doc. 3) 0 RIS per Yissum... lettera d'incarico, procura o riferimento a prova generale per Istituto di Chimica...  
Doc. 4) 0 RIS designazione inventore .....  
Doc. 5) 0 RIS documenti di priorità con traduzione in italiano .....  
Doc. 6) 0 RIS autorizzazione o atto di cessione .....  
Doc. 7) 1 nominativo completo del richiedente

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

8) attestati di versamento, totale lire cinquecentosessantacinquemila=

COMPILATO IL 18 03 1998 FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I)

CONTINUA S/NO SI

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA S/NO SI

Gilberto Tonon  
(Iscr. Albo n. 83 BM)

UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI

RM 98 A 000172

ROMA, codice 58

VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA

Reg. A

L'anno millenovecento novantotto

il giorno Diciotto

del mese di Marzo

il (i) richiedente (i) sopraindicato (i) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. 01 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraprioritato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE

Massimo  
IL DEPOSITANTE



Silvia Altieri  
L'UFFICIALE ROGANTE  
L'Ufficiale Rogante

FOGLIO AGGIUNTIVO n. 01 di totali 01

DOMANDA N.

REG. A

## A. RICHIEDENTE (I)

01 Denominazione (LCTPN-CNR)

Residenza

codice

02 Denominazione City of Jerusalem

Residenza

codice

Denominazione

Residenza

codice

Denominazione

Residenza

codice

Denominazione

Residenza

codice

Denominazione

Residenza

codice

## E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome


## F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato  
S/R


## SCIoglimento RISERVE

Data

N° Protocollo


FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I)

Gilberto Tonon  
(Isr. Albo n. 83-BM)

SPAZIO RISERVATO ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI



RM 98 A 000172

SIB-91602

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE INDUSTRIALE  
dal titolo:

"CATALIZZATORI PER L'OSSIDAZIONE SELETTIVA DI  
ALCOLI, PROCEDIMENTO PER PRODURLI E PROCEDIMENTO DI  
OSSIDAZIONE DI ALCOLI"

a nome di:

1. Istituto di Chimica e Tecnologia dei Prodotti  
Naturali (ICTPN-CNR)

con sede a Palermo (ITALIA)

2. Yissum Research Development Company of the  
Hebrew University of Jerusalem

con sede in Jerusalem (ISRAELE)

#### DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce ad un  
metodo per la produzione di materiali catalitici  
riciclabili di alto rendimento in grado di ossidare  
selettivamente alcoli in generale, in particolari  
alcoli primari e carboidrati.

L'invenzione è particolarmente interessante  
per l'ossidazione di alcoli primari di monomeri di  
carboidrati con un ossidante primario. I



catalizzatori conservano la loro attività lungo numerose operazioni di ossidazione senza sensibile dilavamento o lisciviazione dei radicali nitrossilici. I radicali nitrossilici possono essere usati efficacemente per una blanda ossidazione in fase liquida sia di alcoli primari che secondari. Molte ossidazioni blande di alcoli sono di notevole interesse commerciale nella ossidazione di reticolo, alcool benzilico, cicloesanol, alcoli allilici e steroidali.

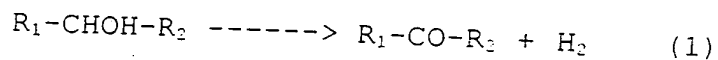
#### RIFERIMENTO ALLA TECNICA PRECEDENTE

La maggior parte (oltre 90%) dei processi chimici industriali sono catalitici.

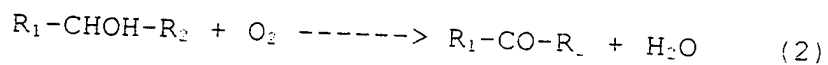
Fra questi una percentuale superiore a 75% fa uso di catalizzatori eterogenei. I catalizzatori eterogenei sono usati principalmente nell'industria petrochimica per l'idrogenazione di idrocarburi (su metalli nobili) e cracking (su zeoliti) e per la polimerizzazione di olefine stereospecifiche. D'altro canto la maggior parte delle sintesi chimiche che interessano l'industria farmaceutica e la chimica secondaria (fine) sono processi catalitici e stechiometrici in fase omogenea. Varie considerazioni di carattere economico, ambientale e tecnologico rendono di primaria importanza la

sostituzione di tali processi omogenei con conversioni chimiche eterogenee che utilizzano ossidanti sicuri e puliti (J.A. Cusumano, J. Chem. Ed., 72 (1995) 959-964).

L'ossidazione di alcoli ad aldeidi, chetoni o acidi carbossilici è un importante processo tradizionale dell'industria organica. L'ossidazione selettiva di alcoli viene utilizzata principalmente per la produzione di sostanze chimiche fini. Dal punto di vista della produzione di aldeidi e chetoni a partire da alcoli, processi alternativi rispetto alla deidrogenazione catalitica sui metalli (argento, rame) ad alta temperatura rappresentati nella equazione (1):



sono la loro ossidazione mediante ossidanti chimici, mediante reazioni elettrochimiche o mediante ossigeno molecolare su un catalizzatore. Soltanto la produzione di formaldeide da metanolo effettuata ad alta temperatura con aria come ossidante, in presenza di argento (deidrogenazione ossidativa) secondo l'equazione (2)



è un processo industriale in grande scala.

Tuttavia, convenzionalmente ossidazioni di

alcoli vengono effettuate con quantità stechiometriche di pericolosi e tossici reagenti (cromati, manganati) i quali permettono per esempio l'ossidazione di alcoli che contengono eteroatomi come sostituenti..

La sostituzione di questi processi stechiometrici con ossidazioni catalitiche effettuate con ossidanti come  $O_2$  o  $H_2O_2$  è un importante scopo di ricerca nella catalisi chimica (J.H. Clark, Catalysis of Organic Reactions by Supported Inorganic Reagents, VCH, Weinheim, 1994, Chapter 5).

In generale le condizioni di reazione richieste nella produzione di sostanze chimiche fini sono molto blande e la selettività richiesta è molto più spinta rispetto a quella della catalisi eterogenea classica.

Convenzionalmente i catalizzatori eterogenei vengono ottenuti supportando le specie attive su un solido inerte inorganico di elevata area superficiale (silice, celite, carbonio, allumina, argille e simili) allo scopo di rendere massima la dispersione delle specie attive. La separazione delle fasi tra le specie catalitiche e i reagenti nel miscuglio di reazione permette la facile

separazione del catalizzatore e, concettualmente, permette di riutilizzare il catalizzatore in una ulteriore reazione (processo a cariche) oppure utilizzare il catalizzatore in un processo continuo in cui il prodotto di reazione viene separato mentre il reagente viene processato. In modo tipico catalizzatori eterogenei vengono preparati mediante impregnazione del supporto inorganico con una soluzione di specie attive (per esempio ioni metallici) con successiva riduzione o derivatizzazione della superficie del solido in una reazione eterogenea tra i gruppi reattivi superficiali (ossidrili) ed un organoderivato delle specie attive (J.H. Clark, Catalysis of Organic Reactions by Supported Inorganic Reagents, VCH, Weinheim, 1994).

Pochi processi ossidativi catalitici blandi sono disponibili. Il platino e il palladio vengono usati per la deidrogenazione ossidativa di alcoli con  $O_2$  in reattori a cariche che contengono una sospensione di particelle catalitiche in una soluzione acquosa attraverso la quale viene fatta gorgogliare l'aria. Le blande condizioni di reazione rendono possibile ossidare composti sensibili come i carboidrati (M. Besson et al., J.





Catal., 152 (1995) 116-122) e alcoli steroidei (T.Akihisa et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 59 (1986) 680-685).

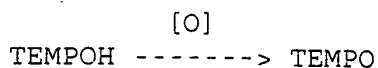
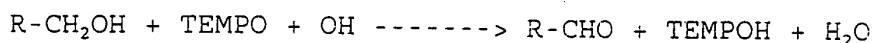
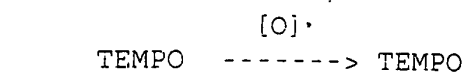
E' evidente che è sentita la necessità di processi ossidativi catalitici puliti. Un catalizzatore efficiente per ossidazioni selettive effettuate con perossidi o  $H_2O_2$  è la silicalite ossido di titanio (TS-1) che può essere utilizzata per ossidazioni di alcoli primari e secondari (F. Maspero, U. Romano, J. Catal., 146 (1994) 476-482). Recentemente, un processo di ossidazione selettiva per convertire alcoli sciolti in solventi organici fino a composti carbonilici che utilizza aria con complessi Cu(I) supportati su  $K_2CO_3$  a  $70^\circ-90^\circ C$  (I.E. Markò, P.R. Giles, M. Tsukazaki, S.M. Brown, C.J. Urch, Science, 274 (1996) 2044-2046) ha attratto un'ampia attenzione (CC&E News, 23 dicembre 1996).

Nel campo dei carboidrati l'ossidazione è un metodo che serve a convertire economicamente e facilmente sostanze naturali disponibili in prodotti di alto valore aggiunto. L'introduzione di processi selettivi catalitici per sostituire le tradizionali ossidazioni stechiometriche è oggetto di grandi sforzi di ricerca. Pertanto, nuovi

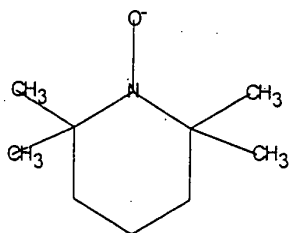
515  
515

catalizzatori bimetallici stabili (Pd-Bi/C) sono stati introdotti recentemente per la preparazione di zuccheri mono-ossidati (M. Besson et al., J. Catal., 152 (1995) 116-122). Il brevetto tedesco DE OPS 43 07 388 A1 descrive un efficiente processo catalitico continuo (Pt/C) per l'ossidazione di D-glucosio a D-gluconato, in cui aria viene fatta gorgogliare in una soluzione acquosa di glucosio e il prodotto di reazione viene separato mediante elettroforesi mentre lo zucchero viene processato in modo continuo. l'acido D-glucoronico è un composto di considerevole importanza biochimica, il quale, contrariamente all'acido D-gluconico, non viene prodotto su scala industriale. La sua sintesi su scala ridotta viene effettuata con un enzima e il prezzo del composto risultante è estremamente elevato (circa 3000 \$/kg su piccola scala, Fluka catalogue, 1997-98). D'altra parte un nuovo metodo omogeneo altamente selettivo è stato recentemente introdotto per l'ossidazione ad acidi carbossilici di alcoli primari di carboidrati protetti anomericamente (A.E.J. de Nooy, H. van Bekkum, A.C. Besemer, Tetrahedron, 51 (1995) 8023-8032). In una ossidazione tipica, viene usato ipoclorito con una quantità catalitica di bromuro di sodio come

ossidante stechiometrico ad un pH di 10 e a 2°C,  
insieme con una quantità catalitica del radicale  
2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilossi (TEMPO),  
secondo lo schema (I):



Schema I



TEMPO

Nello Schema (I) l'alcool viene ossidato dallo  
ione nitrosonio generato in situ dall'ossidante  
primario e viene liberato l'alcool. L'aggiunta di  
bromuro di sodio aumenta notevolmente la velocità  
di reazione. A pH 10 la reazione procede in modo  
notevolmente più veloce che a pH 8,5, mentre a pH >  
di 9,5 l'ossidazione non selettiva di zuccheri  
mediante ipoalogenito ha una velocità di reazione

più bassa. In questo sistema alcalino acquoso, l'aldeide formata nel primo stadio ossidativo viene successivamente ossidata fornendo una funzione di carbossilato e lo zucchero viene convertito al corrispondente uronato. Per piranosidi, la selettività è superiore a 95% e non viene rivelato alcun prodotto secondario.

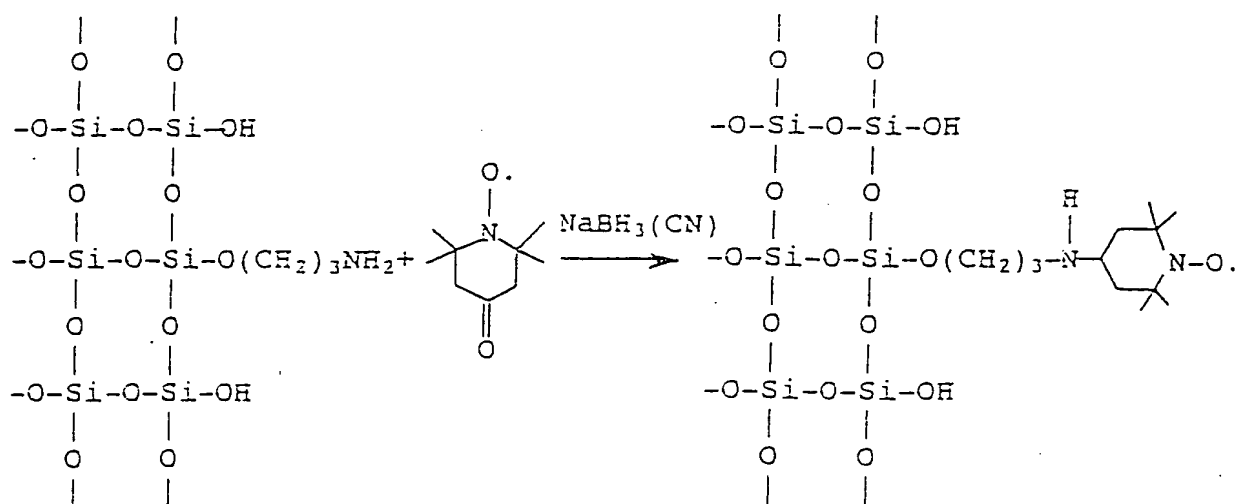
Più in generale radicali nitrossilici organici stabili come il 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinossi (TEMPO) e i suoi derivati che contengono lo scheletro 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinossi possono essere efficacemente usati per ossidazione di composti contenenti ossidrili fino a composti carbonilici o carbossilici, a seconda delle condizioni di reazione (A.E.J. de Nooy, A.C. Besemer, H. van Bekkum, Synthesis, (1996) 1153-1174). In queste ossidazioni, la specie attiva (ossidante) è lo ione nitrosonio e i radicali nitrossilici possono essere usati in quantità stechiometriche a pH acido (<2) dove lo ione nitrosonio viene formato in una reazione di dismutazione, oppure in quantità catalitiche che generano il nitrosonio in situ aggiungendo un ossidante primario attivo (vedasi Schema (I)) come Cu(II), ipoclorito, ipobromito, bromito, acido



nitrico e  $K_3Fe(CN)_6$ . L'ossidazione dell'alcool mediata da solventi organici di radicali nitrossilici si arresta al primo stadio fornendo un composto carbonilico, mentre in sistemi bifasici organico-acquosi o in acqua l'ossidazione alcolica procede fino a dare acidi carbossilici (A.E.J. de Nooy, A.C. Besemer, H.van Eekum, Synthesis, (1996) 1153-1174). In solventi organici si può usare aria come ossidante stechiometrico aggiungendo quantità catalitiche di Cu(I) cosicchè, ad esempio, alcoli contenenti sostituenti eterociclici altamente sensibili possono essere ossidati selettivamente al corrispondente composto carbonilico.

Alcuni processi ossidativi omogenei mediati da radicali nitrossilici sono stati oggetto di brevetti inclusi l'ossidazione di E-retinolo a E-retinale nel solvente organico DMF (brevetto tedesco 3 705 785 (1988). Chiaramente, in particolare quando si considerino eventuali applicazioni farmaceutiche e alimentari, l'elevata tossicità e il costo dei radicali nitrossilici rende di importanza tecnologica e commerciale la preparazione di radicali nitrossilici immobilizzati. Tuttavia solo pochi procedimenti di immobilizzazione sono stati riportati in

Polym. Chem. Ed., 23 (1985) 1527-1535) descrivono la copolimerizzazione a radicali di un monòmero organico contenente un precursore di TEMPO. Dopo la polimerizzazione i frammenti del precursore di TEMPO nel polimero vengono convertiti a frammenti di TEMPO. Il brevetto tedesco n° 42:09.869 descrive un metodo per immobilizzare 4-idrossi-TEMPO su polivinilbenzilcloruro. In una recente procedura di immobilizzazione (A. Heeres, H. van Doren, K.F. Gotlieb, I.P. Bleeker, Carbohydr. Res., 299 (1997) 221-227) OTEMPO è stato aggiunto ad una sospensione di una ammino-silice (Bio Sil MH2 90 15-35, Bio Rad) allo scopo di promuovere l'amminazione riduttiva della funzione chetonica di 4-osso-TEMPO secondo lo schema IV



In tale schema OTEMPO viene immobilizzato mediante il legame covalente eterogeneo del radicale nitrossilico sulla amminosilice, con successiva riduzione con  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ .

#### SOMMARIO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione descrive la preparazione di materiali catalitici di alto rendimento e riciclabili ottenuti supportando i radicali nitrossilici in una matrice solida, inerte mediante la procedura sol-gel come descritto in Brinker (C.F.Brinker, G.W. Scherer, Sol-gel Science, Academic Press, 1990, San Diego). Infatti, la tecnologia sol-gel permette di drogare i vetri ottenuti tramite la polimerizzazione (catalizzata mediante acido o base) di alcossidi metallici o dei loro prodotti di idrolisi in acqua con qualsiasi tipo di molecola organica aggiungendo una soluzione della sostanza drogante all'inizio della polimerizzazione (D. Avnir, M. Ottolenghi, S. Braun, R. Zusman, US Patent 5.292.801 (1994)). I materiali ottenuti in questo modo sono porosi con aree superficiali di fino a centinaia di metri quadrati/grammo e pori stretti con diametri tra 0,5 e 500 nanometri. I vetri drogati mostrano proprietà peculiari.

Pertanto

i) le molecole intrappolate conservano le loro proprietà fisiche e chimiche, e

ii) sono accessibili ai reagenti esterni attraverso il reticolo di pori. Inoltre,

iii) la matrice inorganica è chimicamente e termicamente inerte e

iv) le molecole intrappolate mostrano una aumentata stabilità (D. Avnir, D. Levy, R. Reisfeld, J. Pgys. Chem., 88 (1984) 5956-5959). Poiché la matrice sol-gel è un adsorbente di grande area superficiale che concentra i reagenti, spesso le reazioni con il drogante hanno mostrato una aumentata selettività e sensibilità rispetto alle corrispondenti reazioni omogenee (O. Lev. M. Tsionski, L. Rabinovich, V. Glezer, S. Sampath, I. Pankratov, J. Gun, Anal. Chem. 67 (1995) 22A-30A).

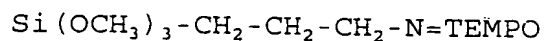
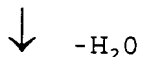
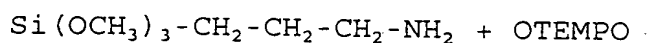
Differentemente dai supporti polimerici organici, il supporto vetroso di sol-gel è superiore nella sua stabilità termica, inerzia nei confronti delle specie intrappolate, proteggibilità delle molecole intrappolate, e nella sua porosità e grande area superficiale. L'immobilizzazione di radicali nitrossilici mediante il metodo sol-gel era stata realizzata nella tecnica precedente allo



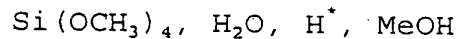


scopo di conseguire il processo di polimerizzazione, come descritto in (A. Shames, O. Lev, B. Iosefzon-Kuyavskaya, J. Non-Cryst. Solids, 175 (1994) 14-20) e in (K. Matsui, T. Kaneko, Y. Yaginuma, M. Ryu, J. Sol-gel Sci. Tech. 9 (1997) 273-277). Tuttavia gli autori citati non hanno riconosciuto le proprietà di reattività dello xerogel drogato finale. Nella pubblicazione citata (A. Heeres, H. van Doren, K.F. Gotlieb, I.P. Bleeker, Carbohydr. Res. 299 (1997) 221-227) la procedura di derivatizzazione superficiale richiedeva diversi stadi sintetici e dava luogo ad un materiale catalitico la cui attività catalitica era deteriorata molto rapidamente dopo tre operazioni ossidative consecutive. Secondo la presente invenzione si fa fortemente rilevare la grande differenza tra la derivatizzazione superficiale e l'intrappolamento in materiali sol-gel. Mentre la derivatizzazione richiede la formazione di un nuovo legame covalente, ed essa lascia la molecola ancorata non protetta sulla superficie dei pori, l'intrappolamento in materiali sol-gel è di natura fisica e non richiede uno stadio chimico di ancoraggio con legame covalente e inoltre l'intrappolamento protegge grandemente la

molecola intrappolata entro la gabbia circostante del materiale vetroso. Una situazione intermedia in cui la funzione amminica per il legame covalente viene derivatizzata ancorando il radicale nitrossilico e viene ulteriormente distribuita entro la matrice di supporto mediante la procedura sol-gel, forma anche oggetto della presente invenzione secondo lo schema III



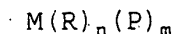
sol-gel



Catalizzatori

Forma pertanto un oggetto della presente invenzione un procedimento per la produzione di materiali catalitici per l'ossidazione di alcoli, tramite la immobilizzazione di radicali nitrossilici su matrici vetrose di tipo sol-gel, caratterizzato dalle operazioni di:

- a) preparare una miscela di polimerizzazione comprendente almeno un monomero di formula



laddove M è un elemento metallico o semimetallico,  
R è un sostituente idrolizzabile  
n è un numero intero scelto tra 1 e 5,  
P è un sostituente non polimerizzabile, ed  
m è un numero intero compreso tra 0 e 6;

acqua ed un alcool che promuova la miscibilità di detto monomero con l'acqua;

b) aggiungere a detta miscela un radicale nitrossilico organico stabile scelto dal gruppo comprendente la 2,2,6,6,-piperidina-1-ossile denominata anche TEMPO, suoi precursori e suoi derivati;

c) aggiungere acqua alla detta miscela; e

d) idrolizzare e policondensare i monomeri di cui alla operazione a), per ottenere un gel.

Come metallo M, possono essere usati, a titolo esemplificativo e non limitativo, Si, Ti, Pb, Al.

Come sostituente idrolizzabile R possono essere usati, a titolo esemplificativo e non limitativo, i gruppi alcossi, arilalcossi con n compreso tra 2 e 4.

Come sostituente non idrolizzabile P possono essere usati, a titolo esemplificativo e non limitativo, gruppi alchilici, arilici, alchilici

fluorurati.

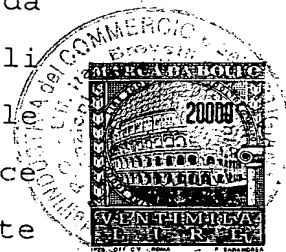
Un ulteriore oggetto della presente invenzione è un procedimento di ossidazione di alcoli ai loro prodotti di ossidazione caratterizzato dal fatto che la reazione di ossidazione è condotta in fase liquida in presenza di un materiale catalitico ottenuto con un procedimento come definito sopra, in presenza di un agente ossidante.

Come agenti ossidanti possono essere usati, a titolo esemplificativo e non limitativo, un ipoclorito, un ipobromito,  $\text{Cu(II)}$ ,  $\text{K}_3\text{Fe(CN)}_6$ ,  $\text{NaBrO}_2$ ,  $\text{NaNO}_3$ ,  $\text{N}_2\text{O}_4$ ,  $\text{Cl}_2$ ,  $\text{Br}_2$ .

La reazione di ossidazione può essere effettuata in solvente acquoso od organico.

Come solventi organici, possono essere utilizzati, a titolo esemplificativo e non limitativo, diclorometano, dimetilformammide, toluene e benzene.

Nell'uso di solventi organici per la ossidazione selettiva di alcoli al loro primo stadio di ossidazione, cioè ad aldeidi a partire da alcoli primari e a chetoni a partire da alcoli secondari, si preferisce usare un radicale nitrossilico legato chimicamente alla matrice ceramica del materiale catalitico. Come ossidante



viene opportunamente usato l'ossigeno atmosferico fatto gorgogliare nella soluzione contenente l'alcool da ossidare, in presenza di una quantità catalitica di Cu(I). Il Cu(I) in presenza di ossigeno si ossida a Cu(II). Il Cu(II) ossida il radicale nitrossilico TEMPO a TEMPO<sup>+</sup> il quale costituisce il radicale nitrossonio che determina l'ossidazione selettiva dei gruppi ossidrilici dell'alcool. Nella ossidazione di TEMPO, il Cu(II) si riduce di nuovo a Cu(I). Il Cu(I) nella soluzione si comporta pertanto come un efficace catalizzatore, mentre l'ossidante primario è costituito dall'ossigeno.

Si realizza così l'ossidazione a degli alcoli sfruttando il basso costo dell'ossigeno atmosferico, con una ossidazione altamente selettiva ad alto rendimento che può essere condotta in modo continuo, grazie alla stabilità del catalizzatore.

#### DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

La presente invenzione descrive un procedimento per l'immobilizzazione di radicali nitrossilici all'interno di una matrice vetrosa sol-gel e il loro impiego per l'ossidazione selettiva di alcoli, particolarmente di

carboidrati.

Una caratteristica peculiare della presente invenzione è che quando è intrappolato in una matrice vetrosa sol-gel, un radicale attivo non viene disattivato, ma conserva le sue caratteristiche proprietà ossidative.

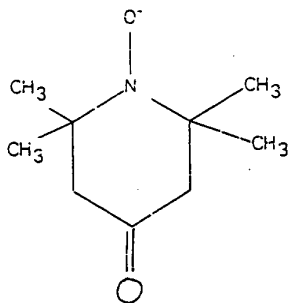
Un'altra caratteristica della presente invenzione è che tale ossidante intrappolato presenta una elevata selettività per l'ossidazione di zuccheri, come descritto in appresso, esso è riciclabile praticamente senza perdita di attività e mentre è accessibile per la reazione, nessuno dei catalizzatori drogati viene lisciviato.

Tutte queste proprietà sono di grandissimo interesse e importanza per l'industria dei carboidrati e in effetti per tutti i processi industriali in cui un alcool, particolarmente un alcool primario, deve essere ossidato.

Pertanto, secondo la presente invenzione vengono preparati vetri porosi sol-gel di silice che contengono radicali nitrossilici intrappolati sia fisicamente che chimicamente. L'intrappolamento fisico viene effettuato in particolare con TEMPO aggiungendo l'ossidante al miscuglio iniziale di polimerizzazione. Un intrappolamento chimico

(covalente) viene effettuato mediante aggiunta di una soluzione di OTEMPO e 3-ammino-propil-trimetossisilano  $[\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Si(OCH}_3)_3]$  in metanolo ad un sol, soluzione di tetrametossisilano (TMOS) in acqua e metanolo.

OTEMPO è rappresentato dalla seguente formula



La policondensazione di alcossisilani è associata con la gelificazione del sol, il quale dopo essiccamento viene addensato mediante blando trattamento termico per formare un vetro poroso. Le proprietà del vetro finale sono determinate dalle condizioni chimiche e fisiche durante il processo di preparazione. Esse dipendono dal rapporto metallo/acqua ( $r$ ), la quantità dell'alcool aggiunto, l'alcoossido, il pH, il tipo di catalizzatore acido/base, la temperatura, il tempo di essiccamento e le quantità di additivi organici aggiunti come tensioattivi. La dimensione e l'area superficiale dei pori vengono controllati variando

tutti questi parametri. Quindi la scelta dei parametri ottimali è un aspetto importante della presente invenzione.

La descrizione di esperimenti che segue illustra esempi tipici per tali procedure ottimali, ma questa descrizione viene fornita senza pregiudizio per la generalità dal punto di vista delle variazioni in queste procedure che risultano ovvie per gli esperti in materia.

#### ESEMPI

##### A. Preparazione di vetri sol-gel drogati con radicali nitrossilici

##### Esempio 1. Intrappolamento fisico

Vetri sol-gel drogati con TEMPO.

Un miscuglio standard per intrappolamento fisico di TEMPO in vetri sol-gel contiene 2,95 ml di tetrametossiorotosilicato (TMSOS), 1,0 ml di  $H_2O$  e 2 ml di MeOH. Vengono aggiunti alla soluzione di TMOS idrolizzata 10 ml di catalizzatore HCl,  $10^{-3}$  M, e 50 mg di TEMPO, sciolti in 2 ml di metanolo. La gelatinizzazione ha luogo dopo circa 2 ore in recipienti di vetro coperti con un foglio di alluminio, ed i gel vengono poi fatti invecchiare per 4 giorni a temperatura ambiente. L'essiccamento finale viene effettuato in un forno incubatore a





50°C per 6 giorni, fino a raggiungere un peso costante. Questa procedura fornisce vetri drogati con TEMPO in qualsiasi forma e sagoma desiderata (dischi, aste, granuli, polveri, pellicole e simili). Il procedimento descritto fornisce un vetro monolitico che viene frantumato in granuli.

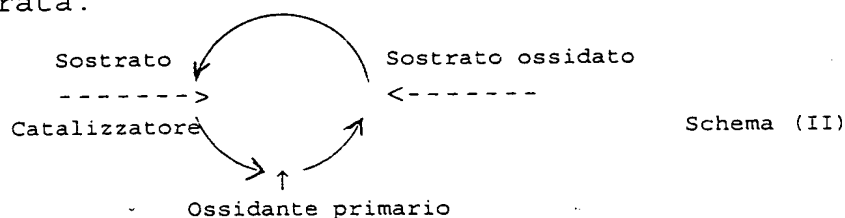
#### Esempio 2. Intrappolamento chimico

Vetri sol-gel drogati con OTEMPO

L'intrappolamento chimico dei radicali nitrossilici viene effettuato in due stadi.

In generale una soluzione stock di sol viene preparata da TMOS, MeOH, H<sub>2</sub>O e HCl che è stabile per mesi. Viene poi preparata una soluzione contenente un precursore di TEMPO legato chimicamente mescolando una soluzione di OTEMPO in metanolo con triamminopropiltrimetossisilano (per 2 ore a 20°C). In modo tipico 4 ml della soluzione stock di sol di TMOS, MeOH, H<sub>2</sub>O e HCl ( $7 \times 10^{-5}$  molare) con un rapporto molare di 1:5:4:1:7  $\times 10^{-4}$  (procedura di J. Brinker, Sandia, Sandia National Labs, US) vengono addizionati con una soluzione di 60 mg di OTEMPO in 2,45 ml di metanolo e 1,64 ml di triamminopropiltrimetossisilano con successiva aggiunta di 1,7 ml di H<sub>2</sub>O. La gelificazione avviene in pochi minuti. Il gel viene poi essiccato in un

incubatore a 50°C coperto con un foglio di alluminio. Lo xerogel (gel essiccato) risultante contiene radicali nitrossilici chimicamente legati alla matrice di silice tramite un gruppo imminico secondo lo Schema II qui sotto riportato, il quale può essere facilmente ridotto con  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ . Come nella procedura precedente, anche in questo caso i vetri possono essere ottenuti in qualsiasi forma desiderata.



Nello Schema II nel processo ossidativo il sostrato ossidato viene isolato, mentre il radicale nitrossilico viene recuperato e riciclato, grazie alla natura eterogenea del catalizzatore.

#### B. Attività catalitica dei radicali nitrossilici intrappolati in vetri sol-gel

##### Esempio 3 Procedimento tipico

Le reazioni di ossidazione catalitica vengono effettuate aggiungendo granuli dei vetri drogati (per esempio 0,247 g di un catalizzatore al 3,70% (w/w) in TEMPO, oppure 0,352 g di un catalizzatore 3,24% (w/w) in 4-osso-TEMPO) ad una soluzione

acquosa di 1,0 g di metil- $\alpha$ -D-glucopiranoside (MGP, e 0,10 g di bromuro di sodio in 200 ml di  $\text{H}_2\text{O}$  a 4°C. Una soluzione fredda di ipoclorito (10 ml, 10% (w/w) preliminarmente portata a pH 10 aggiungendo HCl 4M viene poi aggiunta tutta insieme. Il pH viene seguito e mantenuto a 10 aggiungendo NaOH 0,5M al miscuglio di reazione, allo scopo di neutralizzare l'acido liberato durante la reazione (schema I). Quando l'ossidazione è completa (non più formazione di acido, tipicamente 40 minuti) il miscuglio di reazione viene raffreddato aggiungendo 4 ml di etanolo al 96% e cambiando il pH a 6 mediante aggiunta di HCl 4M. Il catalizzatore viene filtrato ed il prodotto, metil- $\alpha$ -D-glucopiranosiduronato (schema II) viene ottenuto dal filtrato mediante liofilizzazione in un liofilizzatore. La resa della reazione è praticamente 100%. Per il successivo ciclo di reazione, il catalizzatore viene lavato con acqua fredda e riutilizzato come tale nelle stesse condizioni sopra descritte.

#### Esempio 4

Lisciviazione, riciclabilità e selettività

Il catalizzatore viene riutilizzato in 5 successive ossidazioni simili dello stesso

substrato MGP senza perdita di resa o di attività. Gli spettri NMR non possono rilevare alcun prodotto secondario, tranne il desiderato metil- $\alpha$ -D-glucopiranosiduronato di sodio. L'analisi elementare dopo ciascuna di quattro successive prove di ossidazione non rivela azoto, stabilendo così la assenza di lisciviazione dei radicali nitrossilici intrappolati nella soluzione di reazione. E' interessante il fatto che non si osserva alcun tempo di induzione nelle successive prove di ossidazione nel sistema di ossidazione eterogeneo, rispetto ai 15 minuti nella corrispondente reazione omogenea effettuata con soluzione di TEMPO.

Gilberto Tonon  
(Iscr. Albo n. 83 BM)

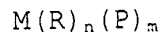


RM 98 A 000172

#### RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la produzione di materiali catalitici per l'ossidazione di alcoli, tramite la immobilizzazione di radicali nitrossilici su matrici vetrose di tipo sol-gel, caratterizzato dalle operazioni di:

a) preparare una miscela di polimerizzazione comprendente almeno un monomero di formula



laddove M è un elemento metallico o semimetallico,

R è un sostituyente idrolizzabile

n è un numero intero scelto tra 1 e 5,

P è un sostituyente non polimerizzabile, ed

m è un numero intero compreso tra 0 e 6;

acqua ed un alcool che promuova la miscibilità di detto monomero con l'acqua;

b) aggiungere a detta miscela un radicale nitrossilico organico stabile scelto dal gruppo comprendente la 2,2,6,6,-piperidina-1-ossile denominata anche TEMPO, suoi precursori e suoi derivati;

c) aggiungere acqua alla detta miscela; e

d) idrolizzare e policondensare i monomeri di cui alla operazione a), per ottenere un gel.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1,

in cui nella operazione c) viene aggiunto un catalizzatore.

3. Procedimento secondo la rivendicazione 1 oppure 2, comprendente inoltre le operazioni di  
e) invecchiare detto gel ad una temperatura inferiore ai 200 °C al fine di promuovere la completa policondensazione, l'evaporazione di solventi e l'ottenimento di un gel secco, denominato anche xerogel; e  
f) essiccare detto xerogel, mediante trattamento termico blando eseguito ad una temperatura inferiore ai 200 °C.

4. Procedimento secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui M è Si, Ti, Pb o Al.

5. Procedimento secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, in cui R è un gruppo alcossi e arilalcossi.

6. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, in cui n è 2, 3 oppure 4.

7. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in cui P è un sostituyente non idrolizzabile.

8. Procedimento secondo la rivendicazione 7, in cui detto sostituyente non idrolizzabile è un

gruppo alchilico, arilico o fluoroalchilico.

9. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 3 a 8, in cui la operazione e) viene eseguita a temperatura ambiente.

10. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 3 a 9, in cui la operazione e) viene eseguita ad una temperatura compresa tra i 40 °C e gli 80 °C.

11. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10, in cui il radicale nitrossilico di cui alla operazione b), viene aggiunto contemporaneamente ai componenti della miscela di cui alla operazione a).

12. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11, in cui la miscela di cui alla operazione a) è preparata in una soluzione stock stabile.

13. Procedimento secondo la rivendicazione 12, in cui detta soluzione stock stabile è acida.

14. Procedimento secondo la rivendicazione 13, in cui detta soluzione stock contiene tetrametossitortosilano, metanolo, acqua ed HCl ad un rapporto molare rispettivamente di 1:5:4:1:7  $10^{-4}$  M.

15. Procedimento secondo una qualsiasi delle

rivendicazioni da 1 a 14, in cui detto radicale nitrossilico stabile di cui alla operazione b) è sostituito in posizione 4 con gruppi funzionali.

16. Procedimento secondo la rivendicazione 15, in cui detti gruppi funzionali sono -OH, =O, oppure -NO<sub>2</sub> così che detto radicale nitrossilico è 4-idrossi-TEMPO, 4-ossi-TEMPO, o 4-ammino-TEMPO.

17. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 16, in cui detto radicale nitrossilico organico stabile è intrappolato fisicamente nella matrice vetrosa sol-gel.

18. Procedimento secondo la rivendicazione 15 oppure 16, in cui detto radicale nitrossilico è legato chimicamente ad un precursore metallico idrolizzabile contenente un gruppo derivatizzabile.

19. Procedimento per la produzione di materiali catalitici secondo la rivendicazione 18 in cui detto legame chimico tra l'alcoossisilano ed il radicale nitrossilico è realizzato tramite il mescolamento di una soluzione contenente il radicale nitrossilico o il precursore di detto radicale nitrossilico nell'alcool corrispondente a detto radicale nitrossilico, con un alcoossisilano, seguito dall'aggiunta di acqua.

20. Procedimento secondo la rivendicazione 18,





in cui detto radicale nitrossilico è il 4 -ossi TEMPO e detto precursore è il 3-amminopropil-trimetossisilano.

21. Procedimento secondo la rivendicazione 18 oppure 20, in cui detto legame chimico è ottenuto mescolando una soluzione di 4-ossi-TEMPO in metanolo con una quantità equimolare del liquido 3-amminopropil-trimetossisilano a temperatura ambiente per 3h, detta soluzione viene aggiunta a una soluzione stock acida sol di tetrametossiortosilano in metanolo e policondensata per aggiunta di acqua

22. Procedimento secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 21, in cui detti materiali catalitici assumono una forma scelta dal gruppo comprendente la forma a disco, a barra, a film, a monoliti, a fibre ed in polvere.

22. Materiali catalitici ottenuti secondo un procedimento quale rivendicato in una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 22.

24. Procedimento di ossidazione di alcoli ai loro prodotti di ossidazione caratterizzata dal fatto che detta reazione è condotta in fase liquida in presenza di un materiale catalitico come definito dalle rivendicazione 23, in presenza di un

agente ossidante.

25. Procedimento secondo la rivendicazione 24, in cui detta reazione di ossidazione avviene in presenza di ossigeno.

26. Procedimento di ossidazione secondo la rivendicazione 24 oppure 25, in cui detto agente ossidante è scelto dal gruppo comprendente un ipoclorito, un ipobromito,  $\text{Cu(II)}$ ,  $\text{K}_3\text{Fe(CN)}_6$ ,  $\text{NaBrO}_2$ ,  $\text{NaNO}_3$ ,  $\text{N}_2\text{O}_4$ ,  $\text{Cl}_2$ ,  $\text{Br}_2$ .

27. Procedimento di ossidazione secondo la rivendicazione 26, in cui detto agente ossidante è  $\text{Cu(I)}$ .

28. Procedimento di ossidazione secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 24 a 27, in cui detto solvente è acqua.

29. Procedimento di ossidazione secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 24 a 27, in cui detto solvente è un solvente organico.

30. Procedimento di ossidazione secondo la rivendicazione 29, in cui detto solvente organico è diclorometano, dimetilformammide, toluene e benzene.

31. Procedimento di ossidazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 28 a 30, in cui detti alcoli sono alcoli primari.

32. Procedimento di ossidazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 28 a 30, in cui detti alcoli sono alcoli secondari.

33. Procedimento di ossidazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 28 a 30 in cui detti alcoli sono alcoli steroidali, allilici, retinolo, terpeni e carboidrati.

34. Procedimento di ossidazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 24 a 33, in cui detti prodotti di ossidazione sono acidi carbossilici.

35. Procedimento di ossidazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 24 a 33, in cui detti prodotti di ossidazione sono chetoni.

36. Procedimento di ossidazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 24 a 33, in cui detti prodotti di ossidazione sono aldeidi.

37. Procedimento di ossidazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 24 a 36, in cui detta ossidazione è condotta a pH acido.

38. Procedimento di ossidazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 24 a 36, in cui detta ossidazione è condotta a pH alcalino.

39. Procedimento di ossidazione di alcoli secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 24 a

33, in cui detta ossidazione è condotta a pH neutro.

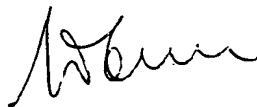
40. Procedimento di ossidazione di alcoli secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 24 a 39, in cui detta ossidazione è realizzata attraverso le operazioni di:

- i) aggiungere detto materiale catalitico ad una soluzione di detto alcool;
- ii) aggiungere l'agente ossidante primario;
- iii) filtrare il materiale catalitico; e
- iv) riutilizzare il materiale catalitico filtrato secondo le operazioni i), ii) e iii).

41. Procedimento per la preparazione di materiali catalitici, procedimento di ossidazione di alcoli come precedentemente descritto

p.p. Istituto di Chimica e Tecnologia dei Prodotti Naturali (ICTPN-CNR) e  
Yissum Research Development Company of the Hebrew University of Jerusalem.

Gilberto Tonon  
(Iscr. Albo n. 83 BM)



S.I.B.  
ROMA

